

주제 6

Repeated measures ANOVA

Introduction : Backgrounds

- Repeated measurements?
 - Measurements were repeated to same subject or unit
 - Types of the repeated factor : time, treatment etc
- Purpose of analysis of repeated measurements
 - Comparison the mean response of the case group with that of the control group
- Repeated measures ANOVA

Types of repeated measures design

- **Treatment by subjects design**

- 예 : 연령에 따른 IQ 의 변화

조사 대상	나이			
	12	13	14	15
1				
...				
n				

- **Repeated Measure on two factor**

- 예 : 단어 난이도 및 기억 기간에 대한 실험(측정자료 : 기억항목 점수)

조사 대상	기억 기간(반복요인2)			
	Short-term		Long-term	
	난이도(반복요인1)		난이도(반복요인1)	
	Easy	Difficult	Easy	Difficult
1				
...				
n				

- **Two-factors Mixed design**(Repeated measures on one factor)
 - 예 : 어휘 난이도에 따른 반복 학습 효과 실험 (측정 자료 : 기억 문항 수)

어휘의 난이도		반복 학습 횟수 (반복요인)		
		Trial 1	Trial 2	Trial 3
Low	1			
	...			
	10			
Medium	11			
	...			
	20			
High	21			
	...			
	30			

- **Three-factors Mixed design**(Repeated measures on two factors)
 - 예 : Pursuit rotor apparatus data(측정 자료 : 60초 동안 원을 도는 횟수)

처리 요인		운동 방향 (반복 요인 1)							
		Clockwise				Counterclockwise			
		운동횟수(반복요인2)				운동횟수(반복요인2)			
		trial1	trial2	trial3	trial4	trial1	trial2	trial3	trial4
60초 운동 /60초 휴식	1								
	...								
	10								
60초 운동 /10초 휴식	11								
	...								
	20								

Properties of Repeated data

- Carry-over effect(이월효과)
 - 한 처리의 효과가 미처 사라지기 전에 다음 처리를 수행하는 경우, 기존 처리의 영향이 다음 처리에 반영되어 나타나는 효과
→ 처리 시행 간격을 충분히 크게 하거나 이월효과를 측정하는 축차계획법과 같은 실험계획을 이용
- Latent effect(잠재효과)
 - 어떤 처리를 할 때 나타나지 않았던 효과가 다음 처리를 수행할 때 나타나거나 시행 처리 전후의 효과가 복합적으로 나타나는 효과 → 분석 불가능, 실험 설계 시 최소화하는 설계 필요
- Learning effect(학습효과)
 - 처리나 실험을 반복함으로써 실험 대상이 실험에 적응해 나타나는 효과 → 아무 처리를 안 하는 대조군을 구성하여 같은 내용의 실험으로 학습효과를 측정하는 설계가 바람직

One repeated factor

- **data type** : i treatments, j subjects, k times

treatment	subject	time			
		1	2	...	K
1	1	y_{111}	y_{112}		y_{11K}

	n_1	y_{1n_11}	y_{1n_12}		y_{1n_1K}
2	1	y_{211}	y_{212}		y_{21K}

	n_2	y_{2n_21}	y_{2n_22}		y_{2n_2K}
...
I	1	y_{I11}	y_{I12}		y_{I1K}

	n_I	y_{In_I1}	y_{In_I2}		y_{In_IK}

- **Repeated measures ANOVA model**

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

where $\varepsilon_{ijk} \sim^{iid} N(0, \sigma^2)$, $i = 1, \dots, I : j = 1, \dots, n_i : k = 1, \dots, K$

- α_i : the effect of i -th treatment
- β_{ij} : the effect of j -th subject within i -th trt
- γ_k : the effect of k -th time
- $(\alpha\gamma)_{ik}$: the interaction effect between i -th treatment and k -th time

- **Assumptions : sphericity or compound symmetry**

- sphericity(구형성) : 개체들이 일정한 시점마다 측정되기에 반복측정치 사이에 상관관계 존재 가능
- 복합대칭성(compound symmetry) : **모든 상관계수 동일하다는 가정하는 성질**

$$Cov(\varepsilon)_{K \times K} = \sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \cdots & \rho \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho & \rho & \cdots & 1 \end{bmatrix}$$

- 복합대칭성은 반복측정 자료를 일변량으로 분석하기 위한 조건
 - 측정 간격이 일정하지 않으면 가정을 만족하지 못할 가능성이 높으며, 가정을 만족하지 않으면 다변량 방법으로 분석

- Test of sphericity

- “시점간 상관관계가 모두 동일하다”는 가설 검정
- 처리들을 대비(contrast) 또는 직교다항(orthogonal polynomials)을 만족하도록 변환시킨 후 대비행렬 또는 직교다항행렬의 오차항에 대한 검정으로 확인
- SAS에서는 처리간의 대비 방법에 따라 결과 값이 다르지만 구형성 검정 결과에 영향은 없음
- 실제 자료에서는 구형성을 만족하는 경우가 드물기 때문에 다변량 분석방법으로 구형성 조건을 검정하여 조건을 만족할 때만 일변량 방법으로 분석 수행

- **interesting test** of repeated measures ANOVA
 - test of treatment effect :
 - the difference of treatment effect = 0
 - Or $H_0 : \text{all } \alpha_i \text{ are equal}$
 - test of time effect :
 - the difference of time effect = 0
 - Or $H_0 : \text{all } \gamma_k \text{ are equal}$
 - test of interaction effect :
 - $H_0 : \text{no interaction between treatment and time}$

- ANOVA table : univariate

Source	Df	SS	MS	F
Trt	Dftr=l-1	SStr	MStr	F1
Subject(trt)	Dfs(tr)=N-l	SSb	MSb	
Time	Dftm=K-1	SStm	MStm	F2
Trt*time	Df(tr*tm)=(l-1)(K-1)	SStr*tm	MStr*tm	F3
Error	DfE=(N-l)(K-1)	SSE	MSE	
total	NK-1	SST		

where $N = \sum_{i=1}^I n_i$

– $SST = SStr + SSb + SStm + SStr \times tm + SSE$

– $MS(l) = \frac{SS(l)}{df(l)}$, $l = tr, b, tm, tr \times tm, E$

- decomposition of Sum of squares

$$- SST = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2$$

$$SStr = K \sum_{i=1}^I n_i (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2$$

$$SSb = K \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{n_i} (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..})^2$$

$$SStm = N \sum_{k=1}^K (\bar{y}_{..k} - \bar{y}_{...})^2$$

$$SStr \times tm = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^I n_i (\bar{y}_{i.k} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{..k} + \bar{y}_{...})^2$$

$$SSE = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i.k} + \bar{y}_{i..})^2$$

- test statistic of test of the effects

- test for the effect of treatment $F_1 = \frac{MStr}{MSb} \sim F(I - 1, N - I)$

- test for the effect of time

$$F_2 = \frac{MStm}{MSE} \sim F(K - 1, (N - I)(K - 1))$$

- test for the interaction effect between treatment and time

$$F_3 = \frac{MStr \times tm}{MSE} \sim F((I - 1)(K - 1), (N - I)(K - 1))$$

EXAMPLE : Depressor

- **data** of hypotensive agents with the hypotensive patient
 - Treatments : current(C) and new(N)
 - Time : 3 times(0, 4 and 8 week) after treatment
 - interesting variable : blood pressure

current (C)			
id	time0	time4	time8
1	95	88	88
2	100	95	90
3	98	90	91
4	114	98	98
5	110	81	86
.....
30	103	87	90
31	110	99	101
32	110	95	100

new (N)			
id	time0	time4	time8
1	100	85	90
2	105	90	90
3	98	100	100
4	105	92	105
5	108	93	89
.....
30	100	90	94
31	96	91	93
32	100	80	80
33	109	91	97
34	101	100	109

- Analysis of repeated measures in SAS
 - proc ANOVA : units of all treatments are the same
 - proc Catmod : character-valued factor
 - proc Genmod : the iterative fitting used in GEEs
 - proc GLM : general method
 - proc Mixed : mixed model

- cf : Case of uncorrelation between time and Y

SUBJ	GROUP	TIME	Y
1	1	1	15
1	1	2	19
1	1	3	25
2	1	1	21
2	1	2	18
2	1	3	17
1	2	1	14
1	2	2	12
1	2	3	16
2	2	1	11
2	2	2	20
...			
10	3	1	14
10	3	2	18
10	3	3	16

```
proc GLM data=ex1;  
  class group subj time;  
  model y=group subj(group) time group*time;  
  test h=group e=subj(group);  
run;
```

측정자료가 시간과 독립
이 아니라면 시간별 자료를
하나의 변수로 입력

- **SAS program : proc GLM**

```
proc GLM;  
  class trt;  
  model week0 week4 week8=trt/nouni SS3;  
  repeated week 3 (0 4 8) contrast(3)/summary printe;  
run;
```

- **Model의 종속변수** : 반복측정 자료의 변수명 입력
- Model options :
 - **nouni=no univariate** : 시간에 대한 처리별 분산분석 미출력
 - **SS3=type 3 of sum of square**
- Repeated : 반복 요인명, 반복횟수(자료값)
 - Contrast : contrasts between levels of the factor and a reference level
 - Profile : contrasts between adjacent levels of the factor
 - Polynomial : orthogonal polynomial contrasts(1차/2차/3차 곡선의 추세)
- Repeated options :
 - Summary : contrast 결과 출력
 - PrintE : 오차항의 구형성 검정 결과 출력(within-subject factors)
 - NoM=no multivariate : 다변량 방법 결과 생략 / NoU etc

- SAS output : proc GLM

The GLM Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance
Repeated Measures Level Information
Dependent Variable week0 week4 week8
Level of week 0 4 8

Partial Correlation Coefficients from the Error SSCP Matrix / Prob > |r|

DF = 64	week0	week4	week8
week0	1.000000	0.223615	0.319750
		0.0734	0.0094
week4	0.223615	1.000000	0.792995
		0.0734	<.0001
week8	0.319750	0.792995	1.000000
		0.0094	<.0001

- 시점간 부분상관행렬

- 결과 : 시점간 상관관계가 동일하지 않음을 의미

- test of Sphericity

Sphericity Tests

Variables	DF	Mauchly's Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq
Transformed Variates	2	0.8178931	12.664488	0.0018
Orthogonal Components	2	0.7447394	18.567418	<.0001

- 구형성 검정 : Mauchly's criterion~근사 카이제곱검정
 - Transformed variates : 프로그램에서 지정한 기준시점을 기준으로 한 contrast(3)에 대한 오차항의 공분산 행렬의 구형성 검정을 의미
 - 두 시점간 분석하는 profile 사용 시 transformed variates 는 두 시점간 대비에 대한 구형성 검정 수행
 - Orthogonal Components : 직교인 경우 이용

[결과] 구형성 검정 결과 : 모든 시점간 상관관계가 동일하다는 가설을 기각하므로 반복요인이 시점에 대한 오차항이 구형성 가정을 만족하지 않으므로 다변량 방법으로 분석함을 의미

- Multivariate analysis of repeated data
 - test of no time effect

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of <u>no week Effect</u>					
H = Type III SSCP Matrix for week					
E = Error SSCP Matrix					
S=1 M=0 N=30.5					
Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.32043428	66.80	2	63	<.0001
Pillai's Trace	0.67956572	66.80	2	63	<.0001
Hotelling-Lawley Trace	2.12076470	66.80	2	63	<.0001
Roy's Greatest Root	2.12076470	66.80	2	63	<.0001

- 반복요인(시점) 효과에 대한 다변량 분석 결과
 - Wilk's lambda 등 4가지 결과 제공

[결과] 반복요인(방문시점) 효과에 대한 다변량 분석 결과 효과가 동일하다는 가설을 기각($p\text{-value} < 0.0001$) 하므로 시점별 혈압의 차이가 있음을 의미

– test of no interaction(time X trt) effect

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of no week*trt Effect

H = Type III SSCP Matrix for week*trt

E = Error SSCP Matrix

S=1 M=0 N=30.5

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.90499394	3.31	2	63	0.0431
Pillai's Trace	0.09500606	3.31	2	63	0.0431
Hotelling-Lawley Trace	0.10497977	3.31	2	63	0.0431
Roy's Greatest Root	0.10497977	3.31	2	63	0.0431

– 처리와 시점의 교호작용에 대한 다변량 분석 결과

- Wilk's lambda 등 4가지 결과 제공

[결과] 처리와 방문시점 사이의 교호작용에 대한 다변량 분석 결과, 효과가 동일하다는 가설을 유의수준 5%에서 기각($p\text{-value} < 0.0431$)하므로 처치방법별 방문시점에 따라 혈압의 차이가 있음을 의미

– test of no treatment effect

Repeated Measures Analysis of Variance
Tests of Hypotheses for **Between Subjects Effects**

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
trt	1	159.295919	159.295919	1.47	0.2295
Error	64	6926.911152	108.232987		

– 처리(처치) 효과에 대한 다변량 분석 결과

- Repeated measures ANOVA 결과

[결과] 처리(처치) 효과에 대한 반복 측정 분산분석을 수행한 결과, 처리 효과가 동일하다는 가설을 기각($p\text{-value} < 0.2295$)할 수 없으므로 처치방법별 혈압의 차이가 없음을 의미

- Univariate test for within-subject effects

Repeated Measures Analysis of Variance									
Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects									
							Adj	Pr > F	
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F		G - G	H - F	
week	2	5975.520053	2987.760027	102.15	<.0001		<.0001	<.0001	
week*trt	2	251.237225	125.618613	4.29	0.0157		0.0235	0.0221	
Error(week)	128	3743.995098	29.249962						
						Greenhouse-Geisser Epsilon	0.7966		
						Huynh-Feldt Epsilon	0.8265		

값=1 이면
구형성 만족

- 반복요인(week)에 대한 주효과 및 교호작용효과에 대한 일변량 분석
 - 반복요인이 오차항의 구형성 조건이 만족하지 않을 때 수행하는 분석
 - 구형성 불만족 시 자유도를 보정한 일변량 분석 가능
 - 반복측정 분산-공분산 함수 $G-G_{\varepsilon}$ 보정항 : 분산분석의 자유도에 ε 을 곱해 자유도를 수정한 방법
 - H-H 보정방법 제공 : $G-G$ 를 수정한 방법

– Univariate test for within-subject effects(계속)

Repeated Measures Analysis of Variance								
Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects								
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	G - G	H - F
week	2	5975.520053	2987.760027	102.15	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
week*trt	2	251.237225	125.618613	4.29	0.0157	0.0235	0.0235	0.0221
Error(week)	128	3743.995098	29.249962					
Greenhouse-Geisser Epsilon				0.7966				
Huynh-Feldt Epsilon				0.8265				

- 구형성 검정에서 귀무가설 기각 시 다변량방법 및 보정-일변량 분석 가능
- 일반적으로 다변량 방법으로 분석하는 것이 바람직

[결과] 개체내 반복요인(week)에 대한 주효과 및 교호작용효과에 대한 수정전(○) 및 보정후(○) 검정 결과, 반복요인에 의한 효과의 차이가 없다는 가설을 기각하므로 반복요인에 의한 주효과 및 교호작용효과는 차이가 존재

- 시점간 처치 차이 분석 (대비) : 3시점 기준

Repeated Measures Analysis of Variance
Analysis of Variance of Contrast Variables

week_N represents the contrast between the nth level of week and the 3rd

Contrast Variable: week_1

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Mean	1	7743.098262	7743.098262	115.68	<.0001
trt	1	446.128565	446.128565	6.66	0.0121
Error	64	4283.992647	66.937385		

Contrast Variable: week_2

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Mean	1	148.363636	148.363636	4.99	0.0290
trt	1	16.484848	16.484848	0.55	0.4594
Error	64	1904.000000	29.750000		

- 3시점(8주후)의 혈압 기준으로 1시점 및 2시점 혈압의 차이를 처치방법에 따라 유의한 가를 분석하는 대비(contrast)로 살펴본 결과, 1시점과 3시점은 차이가 유의하지만 2시점과 3시점은 유의하지 않은 것으로 나타남

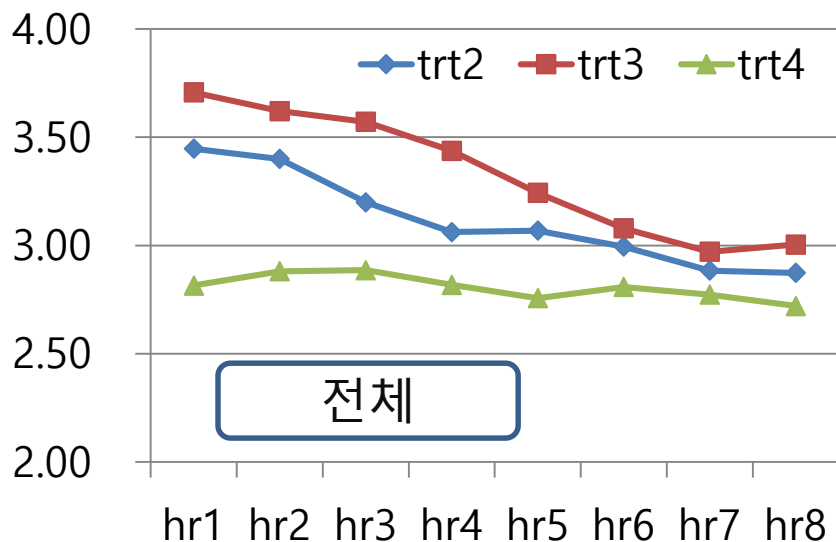
EXAMPLE 2 : Electrocardio-gram

- Data : 교재 p.p. 146-147
 - 심부전증 환자 남녀 12명, 약의 농도(2,3,4mg), 8주간 측정자료

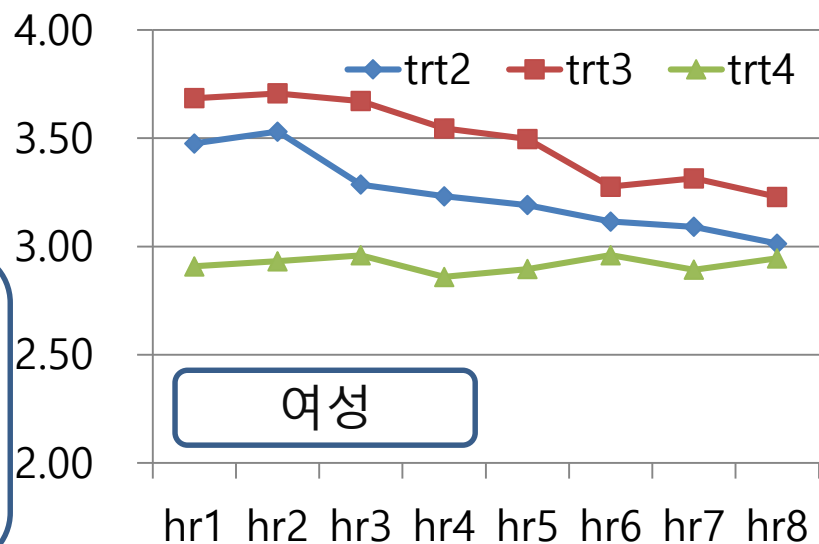
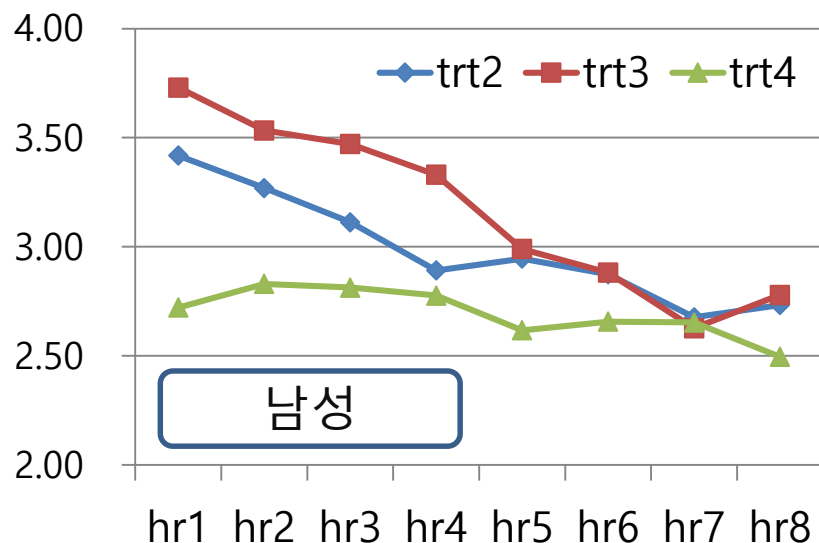
data

		t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t
	g	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
	e	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	d	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h	h
B	e	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
S	r	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	2.68	2.76	2.50	2.30	2.14	2.40	2.33	2.20	3.41	3.48	3.41	3.49	3.33	3.20	3.07	3.15	2.36	2.36	2.28	2.35	2.31	2.62	2.120	2.42
2	1	3.95	3.36	2.93	2.53	3.04	3.37	3.14	2.62	3.92	4.02	4.04	3.64	3.29	3.10	2.70	2.69	3.03	3.02	3.19	2.98	3.01	2.75	2.700	2.84
3	1	2.28	2.34	2.29	2.43	2.06	2.18	2.28	2.29	2.52	2.44	2.27	2.23	2.01	2.26	2.34	2.44	1.99	1.62	1.65	1.68	1.65	1.85	1.960	1.30
4	1	4.08	3.87	3.79	3.30	3.80	3.24	2.98	2.91	4.43	4.30	4.08	4.01	3.62	3.23	2.46	2.97	3.24	3.37	3.54	3.31	2.81	3.58	3.760	3.05
5	1	4.09	3.90	3.54	3.35	3.15	3.23	3.46	3.27	4.55	4.58	4.44	4.04	4.33	3.87	3.75	3.81	3.35	3.92	3.69	3.97	3.94	3.63	2.920	3.31
6	1	3.79	3.97	3.78	3.69	3.31	2.83	2.72	3.00	4.25	4.37	4.10	4.20	3.84	3.43	3.79	3.74	3.04	3.28	3.17	2.99	3.31	3.21	2.980	2.82
7	1	3.82	3.44	3.46	3.02	2.98	3.10	2.79	2.88	3.00	2.80	2.59	2.42	1.61	1.83	1.21	1.50	2.46	3.22	2.65	3.02	2.25	1.50	2.370	1.94
8	1	3.67	3.47	3.19	2.19	2.85	2.68	2.60	2.73	4.60	3.98	4.06	3.93	3.61	2.91	2.07	2.67	2.85	2.81	2.96	2.69	2.18	1.91	2.210	1.71
9	1	4.12	3.71	3.57	3.49	3.64	3.38	2.28	3.72	4.37	4.06	3.68	3.64	3.17	3.37	3.20	3.25	3.45	3.48	3.80	3.60	2.83	3.17	3.220	3.13
10	1	2.77	2.77	2.75	2.75	2.71	2.75	2.52	2.60	2.83	2.79	2.82	2.79	2.80	2.76	2.64	2.69	2.56	2.52	2.67	2.60	2.68	2.64	2.650	2.61
11	1	3.77	3.73	3.67	3.56	3.59	3.35	3.32	3.18	4.06	3.68	3.59	3.27	2.60	2.72	2.22	2.68	2.19	2.44	2.41	2.55	2.93	3.08	3.110	3.06
12	1	2.00	1.91	1.88	2.09	2.08	1.98	1.70	1.40	2.82	1.90	2.57	2.30	1.67	1.90	2.07	1.76	2.14	1.92	1.75	1.58	1.51	1.94	1.840	1.76
13	2	2.36	3.42	3.28	3.30	3.31	2.99	3.01	3.08	3.18	3.13	3.11	2.97	3.06	3.27	3.24	3.33	2.57	3.08	2.62	2.91	2.71	2.39	2.420	2.73
14	2	4.31	4.02	3.38	3.31	3.46	3.49	3.38	3.35	4.39	4.63	4.19	4.00	4.01	3.66	3.47	3.22	2.90	2.80	3.17	2.39	3.01	3.33	2.750	3.14
15	2	3.88	3.92	3.71	3.59	3.57	3.48	3.42	3.63	3.90	3.98	4.09	4.03	4.07	3.56	3.83	3.75	3.02	3.21	3.17	3.13	3.38	3.25	3.290	3.35
16	2	1.97	1.90	1.45	1.45	1.24	1.24	1.17	1.27	2.31	2.19	2.21	2.09	1.75	1.72	1.80	1.36	1.35	1.15	1.24	1.32	0.95	1.24	1.040	1.16
17	2	2.91	2.99	2.87	2.88	2.84	2.67	2.69	2.77	3.19	3.18	3.15	3.14	3.08	2.96	2.97	2.85	2.61	2.59	2.77	2.73	2.70	2.72	2.710	2.75
18	2	3.59	3.54	3.17	2.92	3.48	3.05	3.27	2.96	3.54	3.45	3.25	3.01	3.07	2.65	2.47	2.55	2.91	2.89	3.01	2.74	2.71	2.86	2.950	2.66
19	2	2.88	3.06	2.75	2.71	2.83	2.58	2.68	2.42	2.99	3.02	3.02	2.94	2.69	2.66	2.68	2.70	2.78	2.89	2.77	2.77	2.69	2.65	2.840	2.80
20	2	4.04	3.94	3.84	3.99	3.90	3.89	3.89	2.98	4.37	4.20	4.17	4.19	4.07	3.86	3.89	3.89	3.81	3.77	3.78	3.90	3.80	3.78	3.700	3.61
21	2	3.38	3.42	3.28	2.94	2.96	3.12	2.98	2.99	3.26	3.39	3.27	3.20	3.32	3.09	3.25	3.15	3.06	2.95	3.07	3.10	2.67	2.68	2.940	2.89
22	2	4.49	4.35	4.38	4.36	3.77	4.23	3.83	3.89	4.72	4.97	4.99	4.96	4.95	4.82	4.56	4.49	2.87	3.08	3.02	2.14	3.67	3.84	3.555	3.75
23	2	4.17	4.30	4.16	4.07	3.87	3.87	3.85	3.82	4.27	4.50	4.34	4.00	4.11	3.93	3.68	3.77	3.98	3.77	3.65	3.81	3.77	3.89	3.630	3.74
24	2	3.73	3.51	3.16	3.26	3.07	2.77	2.92	3.00	4.10	3.85	4.27	4.01	3.78	3.14	3.94	3.69	3.04	3.00	3.24	3.37	2.69	2.89	2.890	2.76

• Profile plots



남성 : 약의 농도와 시간 사이 교호작용
 여성 : 교호작용 없음
 전체 : 교호작용 없음
 - 시간 흐름에 따라 동일 경향보임
 - 성별과 약의 농도 교호작용 없음



- **SAS program**

```
data repeat_ex2;
```

```
  input gender trt2_hr1-trt2_hr8 trt3_hr1-trt3_hr8 trt4_hr1-trt4_hr8 ;
```

```
  datalines;
```

```
1  2.68  2.76      2.5      2.3      2.14      2.4      2.33      2.2
      3.41      3.48      3.41      3.49      3.33      3.2      3.07
      3.15      2.36      2.36      2.28      2.35      2.31      2.62
      2.12      2.42
```

```
(중략)
```

```
2  3.73  3.51      3.16      3.26      3.07      2.77      2.92      3
      4.1      3.85      4.27      4.01      3.78      3.14      3.94
      3.69      3.04      3      3.24      3.37      2.69      2.89
      2.89      2.76
```

```
;
```

```
proc GLM;
```

```
  class gender;
```

```
  model trt2_hr1--trt4_hr8=gender/nouni SS3;
```

```
  repeated trt 3(2 3 4), hr 8/printe;
```

```
run;
```

처리내 시점별 편상관계수

The GLM Procedure Repeated Measures Analysis of Variance

Repeated Measures Level Information												
Dependent Variable	trt2_hr1	trt2_hr2	trt2_hr3	trt2_hr4	trt2_hr5	trt2_hr6	trt2_hr7	trt2_hr8	trt3_hr1	trt3_hr2	trt3_hr3	trt3_hr4
Level of trt	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
Level of hr	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4

Dependent Variable	trt3_hr5	trt3_hr6	trt3_hr7	trt3_hr8	trt4_hr1	trt4_hr2	trt4_hr3	trt4_hr4	trt4_hr5	trt4_hr6	trt4_hr7	trt4_hr8
Level of trt	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
Level of hr	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8

Partial Correlation Coefficients from the Error SSCP Matrix / Prob > |r|

DF = 22	trt2_hr1	trt2_hr2	trt2_hr3	trt2_hr4	trt2_hr5	trt2_hr6	trt2_hr7	trt2_hr8	trt3_hr1	trt3_hr2	trt3_hr3	trt3_hr4
trt2_hr1	1.000000	0.929421	0.873348	0.762993	0.842940	0.869867	0.800786	0.835448	0.882892	0.899625	0.848232	0.819715
		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
trt2_hr2	0.929421	1.000000	0.971296	0.878017	0.925331	0.904538	0.872174	0.919216	0.882268	0.916945	0.852176	0.839986
		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
trt2_hr3	0.873348	0.971296	1.000000	0.934471	0.939312	0.923607	0.870569	0.926031	0.813971	0.839608	0.786452	0.790091
		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
trt2_hr4	0.762993	0.878017	0.934471	1.000000	0.895026	0.883693	0.821562	0.879000	0.716988	0.750220	0.711626	0.721825
		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0001	<.0001	0.0001	0.0001
trt2_hr5	0.842940	0.925331	0.939312	0.895026	1.000000	0.921939	0.858270	0.881327	0.793231	0.781615	0.733260	0.719182
		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0001
trt2_hr6	0.869867	0.904538	0.923607	0.883693	0.921939	1.000000	0.920921	0.889886	0.770692	0.806007	0.764638	0.745127
		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

(생략)

+ 처리내 시점별 편상관계수를 보면, 시점별 상관관계가 높음을 알 수 있어 처리내 시점간 관련이 있음을 예상할 수 있음.

처리(trt)에 대한 분석

The GLM Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance

E = Error SSCP Matrix

trt_N represents the contrast between the nth level of trt and the last

	trt_1	trt_2
trt_1	109.37	48.16
trt_2	48.16	229.58

Partial Correlation Coefficients from the Error SSCP Matrix of the Variables Defined by the Specified Transformation / Prob > |r|

DF = 22	trt_1	trt_2
trt_1	1.000000	0.303921
trt_2	0.303921	1.000000

- 처리의 오차항에 대한 구형성 조건은 채택되어 조건 만족(일변량분석 적절)

Sphericity Tests

Variables	DF	Mauchly's Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq
Transformed Variables	2	0.7934783	4.8579101	0.0881
Orthogonal Components	2	0.8085484	4.4628097	0.1074

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of no trt Effect

H = Type III SSCP Matrix for trt

E = Error SSCP Matrix

Statistic	S=1 Value	M=0 F Value	N=9.5 Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.29096213	25.59	2	21	<.0001
Pillai's Trace	0.70903787	25.59	2	21	<.0001
Hotelling-Lawley Trace	2.43687333	25.59	2	21	<.0001
Roy's Greatest Root	2.43687333	25.59	2	21	<.0001

- 처리에 따른 심전도의 차이는 유의함

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of no trt*gender Effect

H = Type III SSCP Matrix for trt*gender

E = Error SSCP Matrix

Statistic	S=1 Value	M=0 F Value	N=9.5 Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.98343067	0.18	2	21	0.8391
Pillai's Trace	0.01656933	0.18	2	21	0.8391
Hotelling-Lawley Trace	0.01684850	0.18	2	21	0.8391
Roy's Greatest Root	0.01684850	0.18	2	21	0.8391

- 성별에 따른 처리의 심전도의 차이는 유의하지 않음

+ 처리에 대한 구형성 조건은 만족(일변량 분석이 적절), 다변량분석 결과를 보면, 처리(약의 농도)에 따른 심전도 차이는 유의하지만 성별을 고려한 처리의 심전도 차이는 유의하지 않은 것으로 나타남

측정시점(hr)에 대한 분석

The GLM Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance

E = Error SSCP Matrix

hr_N represents the contrast between the nth level of hr and the last

	hr_1	hr_2	hr_3	hr_4	hr_5	hr_6	hr_7
hr_1	23.02653	16.00877	15.65405	10.30923	8.08277	4.50683	3.20186
hr_2	16.00877	15.11312	12.42321	8.40605	7.38975	2.45447	1.27360
hr_3	15.65405	12.42321	12.04986	8.16188	6.76027	2.66803	2.17013
hr_4	10.30923	8.40605	8.16188	8.40037	3.96793	0.77288	2.63843
hr_5	8.08277	7.38975	6.76027	3.96793	6.64377	3.28252	2.34795
hr_6	4.50683	2.45447	2.66803	0.77288	3.28252	5.23138	2.55112
hr_7	3.20186	1.27360	2.17013	2.63843	2.34795	2.55112	4.89347

Partial Correlation Coefficients from the Error SSCP Matrix of the Variables Defined by the Specified Transformation / Prob > |r|

DF = 22	hr_1	hr_2	hr_3	hr_4	hr_5	hr_6	hr_7
hr_1	1.000000	0.858157	0.939770	0.741247	0.653489	0.410628	0.301633
		<.0001	<.0001	<.0001	0.0007	0.0516	0.1619
hr_2	0.858157	1.000000	0.920589	0.746046	0.737472	0.276040	0.148097
	<.0001		<.0001	<.0001	<.0001	0.2023	0.5001
hr_3	0.939770	0.920589	1.000000	0.811242	0.755554	0.336040	0.282609
	<.0001	<.0001		<.0001	<.0001	0.1169	0.1914
hr_4	0.741247	0.746046	0.811242	1.000000	0.531139	0.116589	0.411516
	<.0001	<.0001	<.0001		0.0091	0.5963	0.0511
hr_5	0.653489	0.737472	0.755554	0.531139	1.000000	0.556790	0.411787
	0.0007	<.0001	<.0001	0.0091		0.0058	0.0509
hr_6	0.410628	0.276040	0.336040	0.116589	0.556790	1.000000	0.504213
	0.0516	0.2023	0.1169	0.5963	0.0058		0.0142
hr_7	0.301633	0.148097	0.282609	0.411516	0.411787	0.504213	1.000000
	0.1619	0.5001	0.1914	0.0511	0.0509	0.0142	

측정시점(hr)에 대한 분석

• 처리의 오차항에 대한 구형성 조건은 기각되어 구형성 조건을 만족 안 함

Sphericity Tests				
Variables	DF	Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq
Transformed Variables	27	0.0001563	170.48089	<.0001
Orthogonal Components	27	0.0044674	105.25588	<.0001

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of no hr Effect
H = Type III SSCP Matrix for hr
E = Error SSCP Matrix

	S=1	M=2.5	N=7			
Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F	
Wilks' Lambda	0.23021319	7.64	7	16	0.0004	
Pillai's Trace	0.76978681	7.64	7	16	0.0004	
Hotelling-Lawley Trace	3.34379983	7.64	7	16	0.0004	
Roy's Greatest Root	3.34379983	7.64	7	16	0.0004	

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of no hr*gender Effect
H = Type III SSCP Matrix for hr*gender
E = Error SSCP Matrix

	S=1	M=2.5	N=7			
Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F	
Wilks' Lambda	0.57386417	1.70	7	16	0.1800	
Pillai's Trace	0.42613583	1.70	7	16	0.1800	
Hotelling-Lawley Trace	0.74257262	1.70	7	16	0.1800	
Roy's Greatest Root	0.74257262	1.70	7	16	0.1800	

• 처리에 따른 심전도의 차이는 유의함

• 성별에 따른 처리의 심전도의 차이는 유의하지 않음

+ 측정시점에 대한 구형성 조건은 만족하지 않아 다변량 분석으로 분석한 결과를 보면, 처리(약의 농도)에 따른 심전도 차이는 유의하지만 성별을 고려한 처리의 심전도 차이는 유의하지 않은 것으로 나타남

처리 및 측정시점(hr)의 교호작용에 대한 분석

E = Error SSCP Matrix

trt_N represents the contrast between the nth level of trt and the last
hr_N represents the contrast between the nth level of hr and the last

	trt_1*hr_1	trt_1*hr_2	trt_1*hr_3	trt_1*hr_4	trt_1*hr_5	trt_1*hr_6	trt_1*hr_7
trt_1*hr_1	6.9023833	4.2976250	3.4178000	4.7925167	1.6007833	1.5553667	2.5779542
trt_1*hr_2	4.2976250	4.4214583	3.6491833	5.4075083	1.9091083	0.6410333	2.4661875
trt_1*hr_3	3.4178000	3.6491833	5.2747333	6.4049333	1.7293333	1.5655333	2.6328750
trt_1*hr_4	4.7925167	5.4075083	6.4049333	10.4709167	2.3941500	1.1763667	2.7450958
trt_1*hr_5	1.6007833	1.9091083	1.7293333	2.3941500	4.1831167	1.5246000	0.4693792
trt_1*hr_6	1.5553667	0.6410333	1.5655333	1.1763667	1.5246000	3.4268667	2.2536833
trt_1*hr_7	2.5779542	2.4661875	2.6328750	2.7450958	0.4693792	2.2536833	5.4014146

(생략)

Partial Correlation Coefficients from the Error SSCP Matrix of the Variables Defined by the Specified Transformation / Prob > |r|

DF = 22	trt_1*hr_1	trt_1*hr_2	trt_1*hr_3	trt_1*hr_4	trt_1*hr_5	trt_1*hr_6	trt_1*hr_7
trt_1*hr_1	1.000000	0.777940	0.566431	0.563731	0.297909	0.319805	0.422204
		<.0001	0.0048	0.0051	0.1674	0.1369	0.0448
trt_1*hr_2	0.777940	1.000000	0.755636	0.794735	0.443913	0.164683	0.504649
	<.0001		<.0001	<.0001	0.0338	0.4527	0.0141
trt_1*hr_3	0.566431	0.755636	1.000000	0.861831	0.368153	0.368225	0.493260
	0.0048	<.0001		<.0001	0.0839	0.0838	0.0168
trt_1*hr_4	0.563731	0.794735	0.861831	1.000000	0.361750	0.196382	0.365016
	0.0051	<.0001	<.0001		0.0899	0.3691	0.0868
trt_1*hr_5	0.297909	0.443913	0.368153	0.361750	1.000000	0.402677	0.098746
	0.1674	0.0338	0.0839	0.0899		0.0568	0.6540
trt_1*hr_6	0.319805	0.164683	0.368225	0.196382	0.402677	1.000000	0.523830
	0.1369	0.4527	0.0838	0.3691	0.0568		0.0103
trt_1*hr_7	0.422204	0.504649	0.493260	0.365016	0.098746	0.523830	1.000000
	0.0448	0.0141	0.0168	0.0868	0.6540	0.0103	

(생략)

처리 및 측정시점(hr)에 대한 분석

Sphericity Tests

Variables	DF	Mauchly's Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq
Transformed Variates	104	1.1372E-9	353.05222	<.0001
Orthogonal Components	104	4.3119E-6	211.78523	<.0001

• 처리의 오차항에 대한 구형성 조건은 기각되어 구형성 조건을 만족 안 함

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of **no trt*hr Effect**
H = Type III SSCP Matrix for trt*hr
E = Error SSCP Matrix

S=1 M=6 N=3.5

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.13545253	4.10	14	9	0.0195
Pillai's Trace	0.86454747	4.10	14	9	0.0195
Hotelling-Lawley Trace	6.38266023	4.10	14	9	0.0195
Roy's Greatest Root	6.38266023	4.10	14	9	0.0195

• 처리와 시점의 교호작용에 따른 심전도의 차이는 유의함

MANOVA Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of **no trt*hr*gender Effect**
H = Type III SSCP Matrix for trt*hr*gender
E = Error SSCP Matrix

S=1 M=6 N=3.5

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.32000638	1.37	14	9	0.3249
Pillai's Trace	0.67999362	1.37	14	9	0.3249
Hotelling-Lawley Trace	2.12493769	1.37	14	9	0.3249
Roy's Greatest Root	2.12493769	1.37	14	9	0.3249

• 처리, 시점 및 성별의 교호작용은 유의하지 않음

+ 처리 및 측정시점의 교호작용에 대한 분석을 보면 구형성 조건은 만족하지 않아 다변량 분석으로 분석하게 되며, 처리와 시점의 교호작용은 유의하지만 처리, 시점 및 성별을 고려한 차이는 유의하지 않은 것으로 나타남

성별(다변량분석) 및 반복요인에 대한 일변량 분석 결과

Repeated Measures Analysis of Variance Tests of Hypotheses for Between Subjects Effects

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
gender	1	10.1933865	10.1933865	1.06	0.3147
Error	22	211.8207218	9.6282146		

• 성별에 따른 심전도의 차이는 유의하지 않음

Repeated Measures Analysis of Variance Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	G - G	H - F
trt	2	26.44558238	13.22279119	24.01	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
trt*gender	2	0.25366571	0.12683286	0.23	0.7953	0.7568	0.7568	0.7824
Error(trt)	44	24.23301233	0.55075028					

Greenhouse-Geisser Epsilon 0.8393
Huynh-Feldt Epsilon 0.9420

• 구형성 조건 만족

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	G - G	H - F
hr	7	16.73938537	2.39134077	31.86	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
hr*gender	7	2.08991940	0.29855991	3.98	0.0005	0.0180	0.0180	0.0125
Error(hr)	154	11.56025252	0.07506657					

Greenhouse-Geisser Epsilon 0.3488
Huynh-Feldt Epsilon 0.4135

• 구형성 조건 만족 안함

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	G - G	H - F
trt*hr	14	6.18624470	0.44187462	7.21	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
trt*hr*gender	14	1.23681693	0.08834407	1.44	0.1322	0.2065	0.2065	0.1789
Error(trt*hr)	308	18.86632795	0.06125431					

Greenhouse-Geisser Epsilon 0.4084
Huynh-Feldt Epsilon 0.5933

• 구형성 조건 만족 안함

- 처리 분석 : 구형성 만족, 일변량 분석 적절, 처리 유의, 처리와 성별의 교호작용 유의 안 함
- 측정시점 분석 : 구형성 만족 안 함, 다변량 분석 적절, 시점과 성별의 교호작용 유의(상이함)
- 처리 및 시점의 교호작용 분석 : 구형성 만족 안 함, 다변량 분석 적절, 처리, 시점 및 성별의 3인자 교호작용 유의 안 함